

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Merhunisa Ramadani

Akutno zatajenje jetre

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2014.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za gastroenterologiju, Klinike za unutarnje bolesti KB Merkur u Zagrebu pod vodstvom doc.dr.sc. Anne Mrzljak, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013./2014.

Popis skraćenica

AZJ	Akutno zatajenje jetre
AZB	Akutno zatajenje bubrega
HAV	Hepatitis A virus
HBV	Hepatitis B virus
HCV	Hepatitis C virus
HDV	Hepatitis D virus
HEV	Hepatitis E virus
RNA	Ribonukleinska kiselina
HSV	Herpes simpleks virus
HSV-1	Herpes simpleks virus 1
HSV-2	Herpes simpleks virus 2
HIV	Virus humane imunodeficijencije
NAPKI	N-acetil-p-benzokinon imin
AST	Aspartat aminotransferaza
ALT	Alanin aminotransferaza
GGT	Gama-glutamil transferaza
LDH	Laktat dehidrogenaza
INR	Internacionalni normalizirani omjera za protrombinsko vrijeme
PV	Protrombinsko vrijeme
ICP	Intrakranijski tlak (<i>eng.</i> Intracranial pressure)
CPP	Tlaka cerebralne perfuzije (<i>eng.</i> Cerebral perfusion pressure)
ARDS	Akutni respiratorni distres sindrom
MELD	Model for End-Stage Liver Disease
CT	Kompjutorizirana tomografija
MR	Magnetna rezonancija
SSP	Svježa smrznuta plazma
TJ	Transplantacija jetre

Sažetak

Akutno zatajenje jetre je rijedak entitet karakteriziran naglom i masivnom nekrozom jetre u bolesnika bez prethodne bolesti jetre koji dovodi do razvoja žutice, koagulopatije i encefalopatije, te može rezultirati progresivnim multiorganskim zatajenjem i smrću.

Najčešći uzroci akutnog zatajenja jetre u odraslih su lijekovi i virusni hepatitis. Utvrđivanje etiologije akutnog zatajenja jetre ima ključnu ulogu u okviru liječenja jer primjena specifične terapije usmjerene na etiologiju može utjecati na ishod bolesnika, spriječiti potrebu za transplantacijom i smanjiti smrtnost. Klinički slika se razvija brzo, te se s obzirom na pojavu djeli u hiperakutno, akutno i subakutno zatajenje. AZJ može rezultirati teškim komplikacijama poput neuroloških komplikacija, infekcija i hemodinamske nestabilnosti. Stopa preživljenja pacijenata liječenih od AZJ-e veća je od 60%. Oko 40% pacijenata preživjeti će uz pomoć simptomatskog i specifičnog liječenja, dok za one s lošom prognozom transplantacija jetre predstavlja metodu izbora. Preživljenje nakon transplantacije iznosi više od 80% unutra godine dana. Provođenjem javnozdravstvenih mjera, ranim prepoznavanjem i liječenjem pacijenata s akutnim zatajenjem jetre kao i prevencijom komplikacija poboljšavaju se rezultati i ishod bolesti. U ovom preglednom radu dat je cjelokupan osvrt na problematiku akutnog zatajenja jetre razmatrajući etiologiju, patofiziologiju, dijagnostiku, liječenje kao i prognozu ovog rijetkog ali smrtonosnog entiteta.

Ključne riječi: *Akutno zatajenje jetre, encefalopatija, transplantacija jetre*

Summary

Acute liver failure (ALF) is an uncommon but dramatic clinical syndrome characterized by sudden and massive liver necrosis in a patient with a previously healthy liver which leads to the development of jaundice, coagulopathy and encephalopathy, and may lead to progressive multiorgan failure and death. Viral and drug-induced hepatitis are the most common causes of ALF in adults. For some causes of acute liver failure treatment aimed at the underlying cause may prevent the need for liver transplantation and decrease mortality. The signs are evolving rapidly, and based upon the velocity of the development are graded into hyperacute, acute, and subacute form of ALF. Many patients with ALF develop a cascade of serious complications like neurological complications, infections and hemodynamic failure. Survival rates in patients treated for AFL are greater than 60%. Approximately 40% of patients survive without a liver transplantation. Liver transplantation remains the only treatment option for patients with poor prognosis. One year survival rates of the transplanted patients are greater than 80%. However, the greatest benefits in improving results and outcome of the disease will result from public health measures, early recognition and treatment of patients with acute liver failure and prevention of complications. This review gives an overview of the problem in patients with ALF considering the etiology, pathophysiology, diagnosis, treatment and prognosis of this rare but deadly entity.

Key words: *Acute liver failure, hepatic encephalopathy, liver transplantation*

Sadržaj

Popis skraćenica	i
Sažetak.....	ii
Summary	iii
Sadržaj	iv
1. Uvod	1
1.1. Klasifikacija akutnog zatajenja jetre	1
2. Etiologija akutnog zatajenja jetre	3
2.1. Virusi	3
2.1.1. Virusi hepatitisa (A,B,C,D,E)	3
2.1.1.1. Hepatitis A virus	3
2.1.1.2. Hepatitis E virus	3
2.1.1.3. Virus hepatitisa B	4
2.1.1.4. Virus hepatitisa C	4
2.1.1.5. Virus hepatitisa D	5
2.1.2. Drugi virusi	5
2.2. Lijekovi i toksini	5
2.2.1. Paracetamol	6
2.2.2. Idiosinkrastičke reakcije lijekova	6
2.2.4. <i>Amanita Phalloides</i>	8
2.2.5. Drugi toksini	8
2.3. Metaboličke bolesti	8
2.3.1. Wilsonova bolest	8
2.4. Autoimuni hepatitis	9
2.5. Vaskularni uzroci	9
2.6. Budd Chiarijev sindrom	10
2.7. Venookluzivna bolest	10
2.8. Maligne bolesti	10
3. Kliničke manifestacije	11
3.1. Simptomi	11
3.2. Neurološke manifestacije	11
3.2.1. Patogeneza portalne encefalopatije	12
3.3. Koagulopatija	13
3.4. Drugi klinički znakovi	13
4. Dijagnostika	14
4.1. Laboratorijski parametri	14
4.2. Morfološka analiza	15
4.3. Histologija	16

5. Komplikacije akutnog zatajenja jetre	17
5.1. Hemodinamski poremećaj	17
5.2. Respiratorni poremećaj.....	17
5.3. Akutno zatajenje bubrega	18
5.4. Infekcije	18
5.5. Krvarenje	19
5.6. Metabolički poremećaj	19
5.7. Moždani edem/encefalopatija	20
6. Liječenje akutnog zatajenja jetre	21
6.1. Etiološki usmjerena terapija	22
6.1.1. Trovanje paracetamolom	22
6.1.2. Virus hepatitisa B.....	22
6.1.3. Herpes simpleks virus.....	22
6.1.4. Trovanje gljivama.....	22
6.1.5. Budd Chiarijev sindrom.....	23
6.1.6. Wilsonova bolest.....	23
6.1.7. Autoimuni hepatitis.....	23
6.2. Liječenje komplikacija	23
6.2.1. Hemodinamski poremećaj.....	23
6.2.2. Respiratorni poremećaj.....	24
6.2.3. Akutno zatajenje bubrega	24
6.2.4. Infekcije	24
6.2.5. Krvarenje	25
6.2.6. Metabolički poremećaj	25
6.2.7. Hepatalna encefalopatija.....	25
6.2.8. Moždani edem i intrakranijska hipertenzija.....	26
6.3. Transplantacija jetre	27
7. Prognoza	28
8. Zaključak	31
Zahvale.....	32
Literatura	33
Životopis	39

1. Uvod

Akutno zatajenje jetre (AZJ) je rijedak poremećaj karakteriziran naglom i masivnom nekrozom jetre u bolesnika bez prethodne bolesti jetre (Lee 2012). Ubrzano pogoršanje sintetske, metaboličke i imunološke funkcije jetre dovodi do razvoja žutice, koagulopatije i encefalopatije te može rezultirati progresivnim multiorganskim zatajenjem i smrću.

Najčešće se javlja u mlađih osoba, s godišnjom incidencijom od 1-6 osoba na milijun stanovnika i povezan je s visokom stopom smrtnosti koja iznosi 40%-50% (Wang et al. 2013).

1.1. Klasifikacija akutnog zatajenja jetre

Akutno zatajenje jetre se može s obzirom na nastanak podijeliti na; hiperakutno - manje od 7 dana; akutno - od 7 do 21 dana i subakutno - u više od 21 dana i manje od 26 dana (Chopra & Goldberg 2013). (Tablica 1.).

Tablica 1. Klasifikacija akutnog zatajenja jetre (adaptirano prema: Bernal et al. (2010), str. 192)

	Hiperakutno	Akutno	Subakutno
prognoza	dobra	umjerena	loša
encefalopatija	da	da	da
trajanje žutice (dani)	0-7	8-28	29-72
moždani edem	čest	čest	rijedak
protrombinsko vrijeme	produženo	produženo	blago produženo
bilirubin	blago povišen	povišen	povišen
uzrok	paracetamol, hepatitis A i E, ishemija	hepatitis B	idiosinkrastičke reakcije lijekova

U bolesnika s hiperakutnim i akutnim zatajenjem jetre zajedničko je javljanje moždanog edema, koji je rijedak kod subakutnog oblika, i češće je praćen pojavom bubrežnog zatajenja i portalnom hipertenzijom (Lidofsky 1993).

Ovakva podjela slabo korelira s prognozom bolesti, budući da hiperakutno zatajenje jetre (najčešće uzrokovano paracetamolom ili ishemijom) može imati bolju prognozu od subakutnog, za razliku od ostalih poremećaja koji dovode do subakutnog zatajenja jetre (npr. Wilsonova bolest) (Chopra & Goldberg 2013).

Stoga prognoza bolesti ponaprije ovisi o etiologiji.

2. Etiologija akutnog zatajenja jetre

Akutno zatajenje jetre može biti uzrokovano brojnim čimbenicima; toksičnim, virusnim, metaboličkim, vaskularnim i malignim.

Etiologija jetrenog zatajenja je važna jer utječe na liječenje, ali i prognozu bolesnika (Wang et al. 2013).

Dva najčešća uzroka AZJ-e u odraslih su lijekovi i virusni hepatitis (Chopra & Goldberg 2013). Vodeći uzroci AZJ-e su varijabilni s obzirom na geografske odrednice; u Aziji i Africi to su virusni hepatitis (virus hepatitisa A, B i E), a u Europi i Sjevernoj Americi lijekovi (Sugawara et al. 2012).

2.1. Virusi

Virusi hepatitisa A, B, C, D i E najčešće, ali herpes simpleks virus, varicela zoster virus, Epstein–Barrov virus, adenovirus i citomegalovirus mogu dovesti do akutnog zatajenja jetre (Lee et al. 2008).

2.1.1. Virusi hepatitisa (A,B,C,D,E)

2.1.1.1. Hepatitis A virus

Hepatitis A virus (HAV) je RNA virus i najčešći je uzročnik akutnog virusnog hepatitisa. Prenosi se primarno feko-oralnim putem i javlja u područjima nižeg higijenskog standarda. U većem dijelu razvijenog svijeta učestalost akutne infekcije virusom hepatitisa A smanjena je primjenom cjepiva (Dagan et al. 2005).

Iako se godišnje u svijetu javlja oko 1,5 milijuna slučajeva akutne HAV infekcije, manje od 1% inficiranih razviti će akutno zatajenje jetre (Wasley et al. 2006).

2.1.1.2. Hepatitis E virus

Virus hepatitisa E (HEV) je RNA virus i prenosi se enteralnim putem. Endemičan je u tropskim i suptropskim zemljama. Slično HAV-u stope smrtnosti od akutne infekcije virusom hepatitisa E su niske, manje od 1% s lošijim ishodom u

starijih pacijenata i onih s kroničnom bolešću jetre (Khuroo&Kamili 2003). Hepatitis E je najčešći uzrok akutnog zatajenja jetre u Indiji, Pakistanu, Kini i jugoistočnoj Aziji te obično uzrokuje hiperakutno zatajenje jetre, s visokom stopom smrtnosti (>50%) (Khuroo & Kamili 2003).

HEV infekcija češća je u trudnica osobito u trećem tromjesečju, i prati ju visoka stopa smrtnosti. Također je moguća vertikalna transmisija virusa od majke na dijete, što može dovesti do AZJ u više od polovice novorođenčadi (Khuroo & Kamili 2009).

2.1.1.3. Virus hepatitisa B

Virus hepatitisa B (HBV) je DNA virus i prenosi se parenteralnim putem, zaraženom krvlju ili drugim tjelesnim tekućinama. Uzrok je gotovo 30% akutnih zatajenja jetre u nekim dijelovima Europe, a vodeći je uzrok u Aziji i subsaharskoj Africi (Escorsell et al. 2007; Zanetti et al. 2008).

U manje od 4% slučajeva akutna infekcija HBV dovesti će do nastanka AZJ-e, ali je smrtnost veća nego kod infekcije virusima hepatitisa A i E (Khuroo & Kamili 2003).

Akutno zatajenje jetre povezano s HBV-om može nastati iz akutne, ali i kronične infekcije, uzrokovane promjenama koje utječu na stabilnu replikaciju virusa ili iz neaktivnog HBV pri čemu dolazi do reaktivacije. Navedeni proces može se javiti spontano, ali je često potaknut padom imunološkog sustava npr. u osoba liječenih kemoterapijom ili imunosupresivnim lijekovima (Mindikoglu et al. 2006).

Akutno zatajenje jetre uzrokovano HBV-om ima dužu inkubaciju i trajanje prodromalnog stadija nego s HAV ili HEV, a obično se prezentira kao akutni podtip zatajenja (Wai et al. 2005).

2.1.1.4. Virus hepatitisa C

Hepatitis C virus (HCV) je RNA virus koji se najčešće prenosi krvlju, dok su prijenos spolnim putem i vertikalni način prenošenja rijetki. Samostalno rijetko dovodi do nastanka akutnog zatajenja jetre. Najčešće se radi o istodobnoj infekciji s virusom hepatitisa B.

2.1.1.5. Virus hepatitisa D

Hepatitis D virus (HDV) je RNA virus koji se može replicirati isključivo u prisutnosti HBV-a. Javlja se kao koinfekcija u bolesnika s akutnom HBV infekcijom ili kao superinfekcija kod kroničnog HBV hepatitisa, pri čemu je rizik zatajenja jetre izraženiji kod koinfekcije (Chopra & Goldberg 2013).

2.1.2. Drugi virusi

Herpes simpleks virus (HSV1 i HSV2), herpes zoster virus, adenovirus, Epstein Barrov virus, citomegalovirus također mogu biti uzrokom akutnog zatajenja jetre koje se uglavnom susreće u imunokompromitiranih bolesnika (Chopra & Goldberg 2013).

2.2. Lijekovi i toksini

Brojni lijekovi mogu prouzročiti akutno oštećenje jetre. Mehanizmi oštećenja su različiti, često složeni i do danas još slabo razjašnjeni.

Pojedini lijekovi direktno su toksični za jetru pri čemu interferiraju s funkcijama proteina ili strukturama membrane hepatocita čime dovode do nekroze. Kod takvog oblika toksičnosti, oštećenje se javlja unutar nekoliko sati od uzimanja lijeka i ovisi o njegovoj dozi. Trovanja ovim lijekovima često započinju gastroenteritisom, a oštećenje jetre razvija se nakon 1 do 4 dana (Ivančević et al. 2010; Vrhovac et al. 2008). Rjeđe lijekovi mogu dovesti do idiosinkrazije, nepredvidljive reakcije, u kojoj se ne može utvrditi povezanost doze, jačine reakcije i razdoblja latencije (Ivančević et al. 2010). Manifestira se kao hipersenzitivnost tj. senzitivnost limfocita na novostvorene epitope na membrani citoplazme hepatocita, te može biti i genetički uvjetovana.

Oštećenje jetre lijekovima može se podijeliti na hepatocelularno koje nastaje kao posljedica nekroze hepatocita, kolestestatsko zbog zastoja žuči uz neznatne promjene parenhima, te miješane reakcije s parenhimnim oštećenjem jetre i kolestazom. Sva tri tipa mogu dovesti do akutnog zatajenja jetre.

2.2.1. Paracetamol

Paracetamol je najčešći uzrok (46%) akutnog zatajenja jetre u razvijenim zemljama (Wolf et al. 2012).

Hepatotoksičnost paracetamola ovisna je o dozi, te se rijetko pojavljuje u terapijskim dozama (do 4 g dnevno u pacijenata sa zdravom jetrom). AZJ-e javlja se kod doza većih od 150 mg/kg (oko 7,5 g) na dan.

Paracetamolom inducirana hepatotoksičnost dovodi do hiperakutnog oblika zatajenja jetre, te progresivnog multiorganskog zatajenja. U jetri dolazi do razvoja pericentralne nekroze što je posljedica toksičnog metabolita paracetamola, N-acetil-p-benzokinon imin (NAPKI) kojeg u normalnim uvjetima detoksicira glutation (Moyer et al. 2011). Različiti čimbenici poput alkohola, pothranjenosti, opojnih analgetika te antikonvulziva povećavaju vjerojatnost akutnog oštećenja jetre čak i pri terapijskim dozama. Alkoholna bolest i pothranjenost mogu povećati rizik od otrovanja, jer promjene jetrenih enzima mogu povećati stvaranje NAPKI, dok malnutricija koja je česta u alkoholičara, smanjuje rezerve glutaciona (Ivančević et al. 2010).

Otrovanje paracetamolom dovodi do mučnine, povraćanja, boli u abdomenu, te hepatotoksičnosti s povišenjem aspartat aminotransferaze (AST), alanin aminotransferaze (ALT), bilirubina i internacionalnog normaliziranog omjer za protrombinsko vrijeme (INR). Može doći do spontane rezolucije hepatotoksičnosti ili progresije u multiorgansko zatajenje s fatalnim ishodom (Ivančević et al. 2010).

2.2.2. Idiosinkrastičke reakcije lijekova

Akutno zatajenje jetre uzrokovano idiosinkrastičkim reakcijama lijekova neovisno je o dozi i najčešće se javlja unutar nekoliko tjedana, ili mjeseci po uzimanju lijeka. Lijekovi koji najčešće uzrokuju akutnu, idiosinkratsku hepatocelularnu toksičnost su: antibiotici, analgetici i nesteroidni antireumatici, antikonvulzivi, psihoaktivni lijekovi, tuberkulostatici, kardiovaskularni lijekovi, hipolipemici, citostatici i imunosupresivi, anestetici, anabolni steroidi te kontraceptivi (Vrhovac et al. 2008).

Tablica 2. Hepatotoksični lijekovi (adaptirano prema: Weng et al. (2013), str. 7071)

SKUPINA	LIJEKOVI
Antimikrobni lijekovi	tetraciklini, eritromicin, sintetski penicilini, amoksisilin, sulfonamidi, nitrofurantoin, ketokonazol, flukonazol
Kardiovaskularni lijekovi	metildopa, ACE-inhibitori, losartan, amiodaron, verapamil, nifedipin,
Hipolipemici	simvastatin, fluvastatin
Antikonvulzivi	fenitoin, karbamazepin, natrijev valproat
Psihoaktivni lijekovi	klorpromazin, triciklički antidepresivi, inhibitori monoamino-oksidge, kokain,
Anestetici	halotan
Tuberkulostatici	izoniazid, rimfapicin, pirazinamid
Citostatici i imunosupresivi	metotreksat, azatioprin, citarabin, 5-fluorouracil, ciklofosfamid, busulfan, ciklosporin, takrolimus
Analgetici i nesteroidni antireumatici	paracetamol, salicilati, diklofenak, indometacin, ibuprofen, fenilbutazon, probenecid, alopurinol,
Hipoglikemici	metformin

2.2.4. Amanita Phalloides

Gljiva *Amanita falloides* odgovorna je za gotovo 95% smrti uzrokovanih otrovanjem gljivama. Smrtnost od AZJ-e uzrokovanog otrovanjem gljivama iznosi 10-30% (Wang et al. 2013). Trovanje se manifestira mučninom, povraćanjem, proljevom i grčevima u trbuhu koje nastaje 6-12 sati nakon ingestije, te kroz slijedećih nekoliko dana dovodi do razvoja AZJ-e i posljedičnog multiorganskog zatajenja (Ivančević et al. 2010).

2.2.5. Drugi toksini

Biljni lijekovi i dodaci prehrani također se povezuju s nastankom akutnog zatajenja jetre. Oko 60 biljnih pripravaka identificirano je u literaturi kao hepatotoksični, pri čemu se izdvajaju kineski zeleni čaj, buhača, rosopasa, usninske kiseline, boražine, toksični alkaloidi ali i mnogi komercijalni proizvodi kao Herbalife (Teschke et al. 2013).

2.3. Metaboličke bolesti

Metabolički poremećaji poput Wilsonove bolesti, HELLP sindroma, manjka α_1 – antitripsina, galaktozemije, hemokromatoze, fruktozemije, tirozinemije, glikogenoze mogu također uzrokovati akutno zatajenje jetre.

2.3.1. Wilsonova bolest

Wilsonova bolest je autosomno recesivna bolest metabolizma bakra koja dovodi do njegovog progresivnog nakupljanja u jetri i drugim organima. Bolest se klinički može manifestirati jetrenim, neurološkim i psihijatrijskim simptomima ili njihovom kombinacijom. Također oštećuje bubreg i reproduktivne organe te uzrokuje hemolitičnu anemiju. Određena količina bakra se odlaže u Descemetovu membranu rožnice. Simptomi se obično javljaju između 6 i 30 godine života. U gotovo polovice bolesnika, prvi je simptom hepatitis, dok u 40% bolesnika osobito mladih, prvo biva

zahvaćen SŽS. Procijenjuje se da 6-12% svih bolesnika koji su upućeni na hitnu transplantaciju jetre boluju od Wilsonove bolesti (Wang et al. 2013). AZJ-e zbog Wilsonove bolesti četiri puta je češće u žena nego u muškaraca, i javlja se uglavnom u mladoj populaciji (European Association for Study of Liver 2012).

2.4. Autoimuni hepatitis

Autoimuni hepatitis autoimuna je bolest jetre koja se češće javlja u žena, a obilježena je pozitivnim serološkim biljezima, histološkim infiltratima T-limfocita i plazma stanicama u jetri koje dovode do hepatocelularnog oštećenja. Akutno zatajenje jetre se javlja u manje od 20% pacijenata oboljelih od autoimunog hepatitisa (Wang et al. 2013).

Klinički se manifestira subakutnim oblikom, srednje povišenom razinom jetrenih enzima i visokom koncentracijom bilirubina. Dijagnozu potvrđuje pronalazak autoantitijela i biopsija. Kod nekih pacijenata fulminantni autoimuni hepatitis dobro reagira na kortikosteroidnu terapiju, a kod refraktornih slučajeva indicirana je transplantacija jetre (Wang et al. 2013).

2.5. Vaskularni uzroci

Unatoč dvostruke opskrbi krvlju, 2/3 putem portalne vene, a 1/3 putem hepatalne arterije, jetra može biti oštećena uslijed ishemije. Hipoperfuzija jetre može dovesti do ishemičnog hepatitisa i akutnog zatajenja jetre. Najčešći uzroci su sistemska hipotenzija uslijed srčanog zatajenja, sepse ili primjene vazokonstriktornih droga poput kokaina (Taylor et al. 2012).

Vaskularni uzroci akutnog zatajenja jetre mogu uključivati Budd-Chiarijeva sindrom i veno-okluzivnu bolest jetre.

2.6. Budd Chiarijev sindrom

Budd Chiarijev sindrom je uzrokovan trombozom jetrenih vena od razine jetrenih venula, sve do mjesta utoka donje šuplje vene u desni atrij. Opstrukcija dovodi retrogradno do povišenja tlaka u jetrenim sinusoidama te u portalnoj veni s posljedičnim nastankom ascitesa i otvaranja kolateralnih venskih puteva. Sindrom se najčešće pojavljuje u pacijenata s trombotičkom dijatezom. Klinička slika uključuje mučninu, povraćanje, bolnu hepatomegaliju i ascites. Hepatocelularne ozljede rezultat su mikrovaskularne ishemije zbog kongestije te nastaje portalna hipertenzija i insuficijencija jetre (Ivančević et al. 2010).

2.7. Venookluzivna bolest

Venookluzivna bolest jetre nastaje uslijed začepljenja terminalnih jetrenih venula i sinusoida. Uobičajeni uzroci su zračenje, reakcija presatka protiv domaćina kod transplantacije koštane srži, hepatotoksični lijekovi poput dimetilnitrozamina, aflatoksina, azatioprina i nekih citostatika. Venookluzivna bolest se manifestira iznenadnom pojavom žutice, ascitesom i bolnom hepatomegalijom. Može doći do spontanog oporavka unutar nekoliko tjedana ili do smrtnog ishoda uslijed AZJ-e. Liječenje uključuje djelovanje na samu etiologiju, potpurnu terapiju i primjenu transjugularnog intrahepatalnog stenta ili transplantaciju jetre (Ivančević et al. 2010).

2.8. Maligne bolesti

Zloćudna infiltracija jetre je rijedak uzrok akutnog zatajenja jetre i češće zahvaća starije osobe. Najčešće maligne bolesti koje uzrokuju akutno zatajenje jetre su limfom, rak dojke i melanom (Dellon et al. 2006).

3. Kliničke manifestacije

Akutno zatajenje jetre klinički se prezentira pojavom encefalopatije i koagulopatije, uz simptome koji mogu uključivati žuticu, hepatomegaliju i bol u desnom gornjem kvadrantu. U većini slučajeva rezultira teškim komplikacijama, progresivnim multiorganskim zatajenjem i smrću (Chopra & Goldberg 2013; Wang et al. 2013).

3.1. Simptomi

Početni simptomi u bolesnika s akutnim zatajenjem jetre mogu biti nespecifični te uključuju umor, slabost, letargiju, anoreksiju, mučninu i/ili povraćanje, bol u desnom gornjem kvadrantu, svrbež, žuticu i ascites. Pospanost i smetenost znakovi su koji upućuju na razvoj hepatalne encefalopatije. Uslijed progresije nekroze jetre anikterični bolesnik s vremenom razvija žuticu, uz pogoršanje neurološkog statusa koji može progredirati do kome (Chopra & Goldberg 2013).

3.2. Neurološke manifestacije

Prisutnost encefalopatije je jedan od bitnih čimbenika u definiranju akutnog zatajenja jetre.

Hepatalna (portalna) encefalopatija podrazumijeva spektar potencijalno reverzibilnih neuropsihijatrijskih poremećaja, u pacijenata s jetrenom insuficijencijom, nakon što se isključe primarne neurološke ili metaboličke bolesti.

Simptomi i znakovi encefalopatije u bolesnika su promjenjivi, u rasponu od promjene ponašanja do nastanka kome. Hepatalna encefalopatija klasificira se u 4 klinička stadija (Tablica 3.).

Blagi asteriks ili lepršajući tremor može se javiti u 1. stadiju, izraženi asteriks, u 2. i 3. stadiju, te je obično odsutan u stadiju 4. encefalopatije (Gill & Sterling 2001; Chopra & Goldberg 2013).

Također može doći do razvoja cerebralnog edema što dovodi do povišenja intrakranijskog tlaka (Gill & Sterling 2001). Intrakranijska hipertenzija rjeđe se javlja u 1. ili 2. stadiju encefalopatije, ali je prisutna u 25 do 35% u 3. stadiju i oko 75% u 4. stadiju encefalopatije (Lee 1993).

Tablica 3. Stadiji hepatalne encefalopatije (adaptirano prema: Chopra & Goldberg (2013))

STADIJ	KLINIČKA SLIKA
1.	poremećaj sna, poremećaj koncentracije, depresija, anksioznost ili iritabilnost
2.	pospanost, dezorijentacija u vremenu i prostoru, loše kratkoročno pamćenje, dezinhbirano ponašanje
3.	somnolencija do stupora, uz odgovor na verbalnu stimulaciju, potpuna dezorijentacija u vremenu i prostoru, amnezija
4.	koma, bez odgovora na bilo koji vanjski podražaj

Zjenične promjene, znak povišenog intrakranijskog tlaka, variraju od normalnog (1. stadij), hiperreaktivnog (2. i 3. stadij), do slabog odgovora (3. i 4. stadij) (Chopra & Goldberg 2013). Kako se neurološki status pogoršava zjenice postaju fiksirane i proširene. Ostala klinička obilježja povišenog intrakranijskog tlaka su sistemska hipertenzija, bradikardija, respiratorna depresija, konvulzije, paraliza i drugi moždani refleksi: okulocefalički refleks, refleks rožnice (Chopra & Goldberg 2013).

3.2.1. Patogeneza portalne encefalopatije

U nastanku encefalopatije važnu ulogu imaju cirkulirajući neurotoksini osobito amonijak (Bjerring et al. 2009).

Amonijak stvaraju enterociti iz glutamina, te koloničke bakterije razgradnjom dušika iz ureje i aminokiselina. Njegova je koncentracija najviša u portalnom jetrenom krvotoku uslijed reapsorpcije iz crijeva. Zdrava jetra rješava se viška amonijaka, konverzijom u glutamin, te tako sprječava njegov ulazak u sistemska cirkulaciju. Koncentracija amonijaka u sustavnoj cirkulaciji može biti povećana zbog postojanja kolateralne cirkulacije. Prolaskom kroz hematoencefalnu barijeru amonijak dovodi do oštećenja neurološke funkcije. Glavno mjesto u mozgu za detoksikaciju amonijaka su

astrociti koji vrše njegovu konverziju u glutamin. Stalno povišena razina amonijaka uzrokuje patološke promjene u perineuralnim astrocitima; smanjuje koncentraciju glikogena u astrocitima, povećava intracelularnu osmolarnost astrocita, ometa glijalno-neuronsku komunikaciju i sinaptički prijenos, remeti prijenos aminokiselina iz krvi u mozak, pojačava neuronsku električnu aktivnost, te pogoduje oksidativnom stresu (Ivančević et al. 2010).

3.3. Koagulopatija

Koagulopatija kao i encefalopatija bitan je faktor u okviru definiranja akutnog zatajenja jetre.

Jetra je glavno mjesto sinteze brojnih faktora koagulacije, antikoagulantnih proteina (antitrombin 3, protein C i protein S) i različitih komponenata sustava fibrinolize. U bolesnika s AZJ-e dolazi do smanjenja sinteze faktora koagulacije, od kojih će se prvo sniziti faktor 7, a zatim faktori 9 i 10.

Faktor 7 ima kratko poluvrijeme života stoga je najraniji marker koagulacijskog poremećaja u bolestima jetre.

Koagulopatija osim zbog poremećaja u sintezi može nastati i zbog povećane potrošnje faktora koagulacije. Uz to također može biti prisutna kvantitativna i kvalitativna disfunkcija trombocita (Wang et al. 2013).

Koagulopatija se manifestira nastankom spontanih krvarenja obično iz površinskih lezija sluznice, poput npr. želuca.

3.4. Drugi klinički znakovi

Uključuju hepatomegaliju s bolnom osjetljivošću u desnom gornjem kvadrantu, ascites, nespecifične simptomi poput umora, nedostatka apetita, mučnine i/ili povraćanja te ortostatsku hipotenziju.

Klinička manifestacija ovisi i o uzroku AZJ-e stoga se npr. otrovanje gljivom *Amanita falloides* očituje početnim gastroenteritisom praćenim mučninom, povraćanjem, proljevom i grčevima u trbuhu (Ivančević et al. 2010).

4. Dijagnostika

Dijagnoza akutnog zatajenja jetre postavlja se kombinacijom anamneze i kliničkog pregleda, laboratorijskih pretraga, slikovnih metoda te patohistološke analize jetre.

Anamneza ima ključnu ulogu kod bolesnika s AZJ-e. S obzirom na brojne etiološke faktore, adekvatni anamnestički podaci mogu usmjeriti dijagnostiku prema brzom otkivanju uzročnika, i time omogućiti adekvatno specifično liječenje i utjecati na prognozu bolesnika.

Anamnestički potrebno je definirati vrijeme pojave simptoma, izloženost alkoholu, lijekovima, biljnim preparatima, drogama, gljivama, toksinima, te definirati čimbenike rizika poput putovanja u hepatitis endemična područja, intravensku ovisnost, imunosupresiju, seksualnu izloženost ili nasljeđe. U kliničkom statusu bolesnika mogu se naći žutica, hepatomegalija, ascites, bolna osjetljivost, pospanost i smetenost uz nespecifične simptome poput umora, mučnine i/ili povraćanja. U virusnim hepatitisima može se javiti vrućica uz vezikularne promjene kože (HSV).

4.1. Laboratorijski parametri

U laboratorijskim testovima dominiraju povišenje jetrenih enzima (AST i ALT) često u kombinaciji s povišenim bilirubinom i alkalnom fosfatazom, produljenim protrombinskim vremenom ($\text{INR} \geq 1,5$) te smanjenim brojem trombocita ($\leq 150.000 / \text{mm}^3$) (Stravitz et al. 2012).

Međutim uslijed naglog i progresivnog pogoršanja bolesnika u laboratorijskim testovima se često mogu uočiti povišene razine kreatinina i ureje u krvi, povišene amilaze i lipaze, hipoglikemija, hipofosfatemija, hipomagnezemija, hipokalemija, acidoza ili alkalozna, povišena razina amonijaka, povišena razina laktat dehidrogenaze (LDH) (Gill & Sterling 2001).

Laboratorijski testovi često variraju ovisno o etiologiji AZJ-e. Toksična oštećenja jetre, uključujući lijekovima, te akutni virusni hepatitisi obično su praćena vrlo visokim vrijednostima aminotransferaza u krvi (>2000 ij.). Ishemijsko oštećenje jetre karakterizira nagao i vrlo visoki porast aminotransferaza i LDH koji je praćen umjerenim porastom alkalne fosfataze.

Omjer vrijednosti AST/ALT u većini je jetrenih oštećenja manji od ili jednak 1, a omjer veći od 2 upućuje na Wilsonovu bolest.

Tablica 4. Biokemijski obrasci bolesti jetre (adaptirano prema Chopra & Goldberg: (2013))

ETIOLOGIJA	LABORATORIJSKI PARAMETRI
Paracetamol	povišene aminotransferaze (>3500 i.j./L), snižen bilirubin, visok INR
Hepatitis B	povišene aminotransferaze (1000-2000 i.j./L), ALT>AST
Ishemija jetre	povišene aminotransferaze (25 do 250 puta veća od gornje granice normale), povišen LDH
Wilsonova bolest	aminotrasferaze <2000 i.j./L; AST/ALT >2 , alkalna fosfataza <40 i.j./L, hemolitička anemija
HSV	povišene aminotransferaze, leukopenija, sniženi bilirubin

4.2. Morfološka analiza

Morfološke metode za prikaz promjena jetrenog parenhima su ultrazvuk, CT i MRI.

U pacijenata s AZJ-e ultrazvukom se može pronaći masivna nekroza koja se prikazuje kao hipoehogeni parenhim jetre. Ostali nalazi mogu uključivati heterogeni parenhim, hepatomegaliju, ascites, malignu infiltraciju i začepljenje jetrene vene. Ciroza jetre može biti prisutna kod pacijenata s AZJ-e uzrokovanim Wilsonovom bolešću, hepatitisom B ili autoimunim hepatitisom.

Oštećenje jetre lijekovima obuhvaća najrazličitije promjene u jetri, od masne promjene i kolestaze do hepatocelularne nekroze koja progredira u masivnu nekrozu. Ultrazvuk s Dopplerom je neinvazivna metoda kojom se može ustanoviti smjer toka krvi i splet krvnih žila oko jetre. Dobra je metoda u postavljanju dijagnoze Budd-Chiarijeovog sindroma, portalne hipertenzije i jetrene kongestije.

Osim abdominalnog ultrazvuka također se primjenjuju CT i MR. U bolesnika s AZJ-e na CT-u je često vidljiva jetra manje gustoće od skeletnih mišića. CT ili MR

glave u bolesnika s akutnim zatajenjem jetre može otkriti pojavu moždanog edema, smanjenje veličine moždanih komora i izravnanje moždanih vijuga (Chavarria et al. 2011).

4.3. Histologija

Ukoliko se laboratorijskim pretragama i slikovnim metodama ne može otkriti uzrok, primjenjuje se biopsija radi patohistološke analize jetre. Kod AZJ-e najčešće se radi transjugularna biopsija jetre zbog povećanog rizika od komplikacija, osobito krvarenja.

Biopsija jetre obično se izvodi kod AZJ-e nepoznatog uzroka, a može pomoći u postavljanju dijagnoze autoimunog hepatitisa, Wilsonove bolesti, HSV hepatitisa te kod malignih infiltracija (Chopra & Goldberg 2013).

Histološki akutni hepatitis očituje se edematoznim promjenama hepatocita, upalnom infiltracijom i zahvaćanjem središnje vene i portalne trijade. Promjene kod akutnog hepatotoksičnog oštećenja nalaze se periportalno, tj. u zoni 1-3, što ovisi o duljini uzimanja lijeka i njegovoj koncentraciji. Steatoza jetre najčešće prethodi nekrozi, a morfološki je većinom makrovezikularna, dok mikrovezikularna steatoza nastaje kod akutnog oštećenja jetre. Najčešće se viđa i se centrilobularno ili periportalno. Kolestaza može biti blaga kanalikularna bez upalnih promjena ili s neznatnim upalnim promjenama. U jetri sve vrste stanica podliježu oštećenju pa je i spektar histopatoloških promjena širok (Vrhovac et al. 2008).

5. Komplikacije akutnog zatajenja jetre

5.1. Hemodinamski poremećaj

Poremećaj hemodinamike kod bolesnika s AZJ-e karakterizira povećan srčani minutni volumen uz sistemsku vazodilataciju, niski srednji arterijski tlak i niski periferni vaskularni otpor (Siniscalchi et al. 2010).

Osnovna hemodinamska manifestacija je periferna arterijska vazodilatacija koja dovodi do pada perifernog vaskularnog otpora. Na periferni vaskularni otpor najveći utjecaj imaju upalni medijatori i vazoaktivne tvari poput endotelina 1, tromboksana A2, dušičnog oksida te prostanglandina, a produkt su aktiviranih Kupfferovih stanica jetre.

Navedeno aktivira kompenzatorne mehanizme koji nastoje povećati srčani minutni volumen, djelovanjem na srčanu frekvenciju i udarni volumen, što se ostvaruje pomoću autoregulacije, adrenergičkog sustava i katekolamina te renin-angiotenzin-aldosteron sustava.

Kada se kompenzatorni mehanizmi iscrpe dolazi do cirkulacijskog zatajenja s niskim srčanim indeksom te hipotenzijom s hipoperfuzijom (Mikolašević et al. 2013).

5.2. Respiratorni poremećaj

Edem pluća i plućne infekcije se susreću u oko 30% bolesnika s AZJ (Muñoz 1993).

Respiratorno zatajenje pretežito je uzrokovano infekcijama i akutnim respiratornim distresnim sindromom (ARDS).

Akutni respiratorni distres sindrom klinički je sindrom koji se manifestira hipoksijom i dispnejom. Osnova za razvoj ARDS-a je oštećenje alveokapilarne membrane u kojemu sudjeluju upalni mehanizmi u sklopu akutnog sistemskog upalnog odgovora. Zbog difuznog oštećenja endotela kapilara i alveolarnog epitela tekućina izlazi iz kapilara u plućni intersticij i lumen alveola. Tijekom upalne reakcije dolazi do aktivacije alveolarnih makrofaga čiji citokini i pospješuju migraciju granulocita u plućni intersticij i alveolarne prostore što dovodi do daljnjih oštećenja.

Navedeno rezultira edemom intersticija i ispunjenosti alveola što smanjuje rastezljivost pluća i onemogućuje izmjenu plinova (Wang et al. 2013).

5.3. Akutno zatajenje bubrega

Akutno zatajenje bubrega (AZB) javlja se u 50-80 % bolesnika s AZJ-e (Wang et al. 2013). Od najvažnijih uzroka izdvajaju se direktan nefrotoksičan učinak lijekova, te hipotenzija i ishemija.

Karakterizira ga konstrikcija bubrežnih kortikalnih arterija koja rezultira oligurijom i retencijom vode i natrija.

Smanjenje srčanog minutnog volumena, volumena krvi i vazodilatacija splahnjčkih arterija dovodi do hipoperfuzije bubrega. Išemija bubrega uzrokuje aktivaciju renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava i vazokonstrikciju arteriola. Aldosteron i antidiuretski hormon povećavaju retenciju natrija i vode, dok snažna vazokonstrikcija nastaje na razini prekapilarnih arteriola i postkapilarnih venula. U početku vazokonstrikcija održava perfuziju, ali ako potraje, doprinosi ishemiji bubrega.

(Wang et al. 2013).

5.4. Infekcije

Bolesnici s AZJ podložni su razvoju infekcija zbog oslabljenog imunološkog sustava.

Prirođeni imunosni sustav prva je linija obrane od infekcija. Jetra je važan dio prirođenog imunološkog sustava, jer Kupfferove stanice čine 80-90% tkivnih makrofaga u organizmu. S obzirom na njihovu lokalizaciju, u lumenu jetrenih sinusoida, one čine prvu crtu obrane od bakterija i toksina koje portalnim krvotokom dolaze iz probavnog sustava. Glavni put aktivacije ovih stanica nastaje djelovanjem gram-negativnih i gram pozitivnih bakterija ili bakterijskog lipopolisaharida. U bolesnika s akutnim zatajenjem jetre povećana je crijevna propusnost, bakterijska translokacija i aktivacija Kupfferovih stanica. Aktivirane Kupfferove stanice proizvode niz upalnih medijatora. Masivno otpuštanje proinflammatoryh citokina u sistemsku cirkulaciju vodi razvoju sindroma sustavnog upalnog odgovora (Mikolašević et al. 2013).

Bakterijske infekcije javljaju se u 80 % bolesnika, te se najčešće radi o infekcijama respiratornog i mokraćnog sustava, bakterijemijama uslijed manipulacije kateterima i spontanim bakterijemijama. Uzročnici su uglavnom gram negativne bakterije, najčešće *Escherichia coli*, gram pozitivne bakterije poput *Staphylococcus aureus* i *Candida albicans* (Wang et al. 2013).

5.5. Krvarenje

Nedostatak fibrinogena, faktora zgrušavanja i antikoagulantnih proteina često je prisutan u bolesnika s AZJ-e, bilo zbog poremećaja u sintezi prokoagulacijskih faktora, ili potrošne koagulopatije. Posljedično tome dolazi do razvoja koagulopatije, međutim klinički značajno krvarenje je rijetko i javlja se u oko 5 % slučajeva (Wang et al. 2013).

5.6. Metabolički poremećaj

Bolesnici s akutnim zatajenjem jetre su skloni razvoju hipoglikemije budući da nekroza hepatocita uzrokuje nedostatak glikogena i poremećaj u glikogenolizi i glukoneogenezi (Kaur et al. 2013).

Zbog niskog sistemskog tlaka i poremećaja cirkulacije dolazi do nakupljanja laktata. Ispravak hiperlaktemije je važan jer može utjecati na funkciju krvožilnog sustava (Wang et al. 2013).

U krvi može biti niska razina kalija, natrija i fosfata. Hipokalemija može nastati zbog primjene diuretske terapije i pojačanog simpatičkog tonusa, jer aktiviranje beta-2 adrenergičnih receptora potiče unos kalija u stanice. Dilucijska hiponatrijemija javlja se zbog smanjene perfuzije tkiva što uzrokuje pojačano otpuštanje antidiuretskog hormona i retenciju natrija i vode. Pad razine fosfata u plazmi može biti povezan s metaboličkim i sintetskim zahtjevima jetre tijekom njezine regeneracije (Chopra & Goldberg 2013). Stoga se hipofosfatemija smatra dobrim prognostičkim znakom.

5.7. Moždani edem/encefalopatija

Čimbenici rizika za razvoj moždanog edema su encefalopatija 3. i 4. stadija, visoka koncentracija amonijaka u serumu ($>200 \text{ pmol/L}$) i potreba za vazopresornom terapijom ili bubrežnom nadomjesnom terapijom (Wang et al. 2013). Posljedice moždanog edema su porast intrakranijskog tlaka, hipoksija, ishemija mozga te hernija moždanog debla koji su najčešći uzroci smrti u pacijenata s AZJ-e (Stravitz 2008).

6. Liječenje akutnog zatajenja jetre

Kod bolesnika s akutnim zatajenjem jetre od izuzetne je važnosti rana dijagnostika i procjena prognoze, uz praćenje i liječenje bolesnika u jedinicama intenzivnog liječenja radi sprečavanja komplikacija te procjene o potrebi za hitnom transplantacijom jetre.

Samo 40% pacijenata se spontano oporavi dok je ostalima potrebna transplantacija jetre (Chopra & Goldberg 2013).

Praćenje uključuje svakodnevnu (3-4x) procjenu kliničkog statusa uz redovite kontrole laboratorijskih parametara (jetrenih enzima, biliurbina, PV-INR, elektrolitnog statusa, plinskih analiza i metaboličkih parametara) te korekciju njihovih abnormalnosti (krvnim derivatima, parenteralnim otopinama, supstitucijom elektrolita).

Uslijed oporavka jetrene funkcije razina bilirubina i PV/INRa se smanjuju, a kod pogoršanja njihova vrijednost i dalje raste.

Smanjenje razine aminotransferaza nije uvijek prognostički povoljan znak budući da može ukazivati i na oporavak, ali i pogoršanje jetrene funkcije uslijed iscrpljivanja jetrenih rezervi.

Kod uznemirenih pacijenata mogu se dati kratkodjelujući benzodiazepini u malim dozama, ali sedative je općenito potrebno izbjegavati jer mogu prikriti znakove pogoršanja encefalopatije ili moždanog edema.

U okviru AZJ-e često dolazi do pogoršanja bubrežne funkcije stoga je potreban osobito oprez s primjenom nefrotoksičnih lijekova.

6.1. Etiološki usmjerena terapija

Brzo utvrđivanje uzroka je presudno jer specifična etiološki usmjerena terapija može smanjiti smrtnost i spriječiti potrebu za transplantacijom jetre.

6.1.1. Trovanje paracetamolom

N-acetilcistein je antidot paracetamola budući da povećava rezerve glutationa u jetri koji neutralizira djelovanje paracetamola. Najučinkovitiji je ukoliko se primjeni rano (unutar 8 sati) čime smanjuje smrtnost i poboljšava funkciju jetre (Ivančević et al. 2010).

6.1.2. Virus hepatitisa B

Kod infekcije virusom hepatitisa B primjenjuje se antivirusna terapija nukleozidnim analogima (lamivudinom, adefovirom i entecavirom) (Belongia et al. 2008; Roussos et al. 2008; Miyake et al. 2008). Također nukleozidni analozi trebaju se dati kao profilaksa recidiva infekcije nakon transplantacije jetre i kod reinfekcije nakon transplantacije.

6.1.3. Herpes simpleks virus

Terapija AZJ herpes simpleks virusom uključuje primjenu aciklovira uz ostalu uobičajenu potpornu terapiju (Chopra & Goldberg 2013).

6.1.4. Trovanje gljivama

Prilikom trovanja gljivom *Amanita falloides* preporuča se rano davanje aktivnog ugljena koji se veže za amatoksin u probavnom sustavu. Dodatna terapija uključuje primjenu penicilina G i silibinina koji mogu ublažiti oštećenje jetre (Ivančević et al. 2010).

6.1.5. Budd Chiarijev sindrom

Terapijska opcija uključuje formiranje transjugularnog intrahepatalnog stenta i kirurških šantova. Šantovi su kontaindicirani kod hepatalne encefalopatije i oštećene sintetske funkcije jetre, te su skloni trombozama radi čega je transplantacija jetre često jedina terapijska opcija (Ivančević et al. 2010).

6.1.6. Wilsonova bolest

Liječenje bolesnika može uključivati hemodijalizu i plazmaferezu čime se postiže uklanjanje relativno velike količine bakra u kratkom vremenskom razdoblju (Chopra & Goldberg 2013). Transplantacija jetre međutim, jedina je učinkovita opcija liječenja bolesnika s akutnom Wilsonovom bolesti jetre. Jednogodišnje preživljenje nakon transplantacije jetre kreće se od 79% do 87% (Roberts & Schilsky 2008).

6.1.7. Autoimuni hepatitis

Glukokortikoidi opcija su liječenja bolesnika s fulminantnim autoimunim hepatitisom, međutim donose sa sobom ozbiljne nuspojave poput septičkih komplikacija, stoga se izbjegavaju, a transplantacija jetre predstavlja terapiju izbora (Chopra & Goldberg 2013).

6.2. Liječenje komplikacija

6.2.1. Hemodinamski poremećaj

Liječenje hemodinamskih poremećaja uključuje nadoknadu volumena uz primjenu vazoaktivnih lijekova poput noradrenalina, vazopresina, dopamina (Stravitz & Kramer 2009). Cilj je održati srednji arterijski tlak od najmanje 75 mm Hg ili tlak cerebralne perfuzije od najmanje 50 do 60 mmHg (Chopra & Goldberg 2013). U slučaju razvitka adrenalne insuficijencije, u sklopu šoka, indicirana je primjena hidrokortizona (Harry et al. 2003; Harry et al. 2002). Uslijed razvitka acidobaznog i

metaboličkog disbalansa potrebna je brza i adekvatna korekcija parametra (npr. acidoza natrijev bikarbonat, hipoglikemija dekstroza).

6.2.2. Respiratorni poremećaj

Mehaničkom ventilacijom osigurat će se adekvatna oksigenacija. Međutim, u bolesnika s AZJ-e potrebno je održavati najnižu razinu pozitivnog izdisajnog tlaka zbog pogoršanja moždanog edema (Muñoz 1993).

6.2.3. Akutno zatajenje bubrega

Liječenje uključuje izbjegavanje nefrotoksičnih lijekova, održavanje adekvatne perfuzije bubrega i primjenu kontinuirane nadomjesne bubrežne terapije.

Nadoknadom volumena i primjenom vazoaktivnih tvari sprječava se arterijska hipotenzija i osigurava adekvatna perfuzija bubrega (Wang et al. 2013). Primjenom kontinuirane nadomjesne bubrežne terapije postiže se kontrola azotemije, acidobaznog statusa i volemije bez naglih promjena krvnog tlaka, efektivnog volumena plazme i osmolalnosti plazme (Chopra & Goldberg 2013).

6.2.4. Infekcije

Kod bolesnika s AZJ antibiotici se ne daju profilaktički već samo ako postoji aktivna infekcija, pozitivna kultura ili kliničko pogoršanje (progresija encefalopatije ili pojava sindroma sustavnog upalnog odgovora) (Vaquero et al. 2003). Nefrotoksične i hepatotoksične antibiotike treba izbjegavati jer mogu pogošati opće stanje bolesnika. Od antibiotika u kliničkoj praksi često se koriste piperacilin s tazobaktamom ili fluorokinoloni. Antifungalna terapija se preporuča u pacijenata s povećanim rizikom za gljivične infekcije, kod produljene hospitalizacije, hemodijalize i onih koji su primali antibiotike ili glukokortikoide (Chopra & Goldberg 2013).

6.2.5. Krvarenje

Krvarenje se najčešće javlja u probavnom traktu, zbog čega se kao profilaksa primjenjuju inhibitori protonske pumpe. Svježa smrznuta plazma (SSP) daje se u slučaju invazivnih postupaka ili aktivnog krvarenja s ciljem održavanja $INR < 1.5$ (Mahajan & Lat 2010). Ukoliko se SSP-om ne normalizira PV/INR može se primijeniti rekombinantni faktor VIIa. Krioprecipitat se preporučuje u bolesnika s niskom razinom fibrinogena ($<1\text{g/L}$). Transfuzija trombocita se preporuča u kontroli aktivnog krvarenja ili tijekom invazivnih postupaka ako je broj trombocita $< 50 \times 10^9/\text{L}$ (Munoz et al. 2009).

Primjenu vitamina K (5-10 mg supkutano) treba uzeti u obzir njegov nedostatak može biti prisutan u više od 25% bolesnika (Wang et al. 2013).

6.2.6. Metabolički poremećaj

U okviru acidobaznih poremećaja na početku AZJ-e javlja se alkalozia, a kako zatajenje napreduje razvija se metabolička acidoza. Metabolička alkalozia obično doprinosi nastanku i progresiji encefalopatije. Liječenje metaboličke acidoze i alkalozie se usmjerava na uzrok i korekciju elektrolitnog disbalansa. U teškoj metaboličkoj alkaloziji (npr. $\text{pH} > 7.6$) ponekad je potrebna hitna korekcija pH seruma, a izbor su hemofiltracija ili hemodijaliza.

Najčešći poremećaji elektrolita su hipokalemija, hiponatremija, hipofosfatemija i hipoglikemija. Hipoglikemija se javlja u više od 40% pacijenata s AZJ, te ju je potrebno korigirati (Chopra & Goldberg 2013). Većina pacijenata s hipofosfatemijom su asimptomatski te liječenje obično nije potrebno.

6.2.7. Hepatalna encefalopatija

Laktuloza se u akutnom zatajenju jetre ne preporuča. Neomicin je potrebno izbjegavati zbog nefrotoksičnosti. Uloga rifaksimima u liječenju hepatalne encefalopatije bolesnika s AZJ-e nije razjašnjena (Chopra & Goldberg 2013).

6.2.8. Moždani edem i intrakranijska hipertenzija

Liječenje moždanog edema uključuje elevaciju uzglavlja na 30°, endotrahealnu intubaciju i kontrolu arterijske hipertenzije (Frontera & Kalb 2011). Propofol je lijek izbora za sedaciju pacijenata jer može zaštititi i od intrakranijske hipertenzije.

Treba izbjegavati čimbenike koji povećavaju intrakranijski tlak kao što su hiperkapnija, hiponatrijemija, preopterećenje tekućinom i hipoksija. Cilj terapije je održavati intrakranijski tlak (ICP, *eng.* Intracranial pressure) <20 mm Hg i tlaka cerebralne perfuzije (CPP, *eng.* Cerebral perfusion pressure) >60 mmHg. Dugotrajni ICP > 40 mmHg i CPP < 50 mmHg su povezani s lošim ishodom.

U pacijenata sa stalno povišenim intrakranijskim tlakom u obzir dolazi osmotska terapija. Manitol smanjuje ICP osmotskim izvlačenjem vode iz moždanog parenhima u intravaskularne prostore (Larsen&Bjerring 2011). Hipotermija također ima korist u smanjenju ICP jer smanjuje energetske potrebe mozga, smanjuje koncentraciju amonijaka, poboljšava i hemodinamske poremećaje povećanjem srednjeg arterijskog tlaka i perifernog vaskularnog otpora, te smanjuje potrebu za noradrenalinom (Vaquero 2012). Terapijski se primjenjuje hlađenje na temperaturi od 34 °C – 35 °C.

6.3. Transplantacija jetre

Transplantacija jetre (TJ) metoda je liječenja akutnog zatajenja jetre. Odluka o transplantaciji kod AZJ ovisi o vjerojatnosti spontanog oporavka. Diferenciranje pacijenata je bitno ne samo zbog ispravnog dodjeljivanja organa već i zbog izbjegavanja cjeloživotne imunosupresije u bolesnika koji bi se oporavili i bez transplantacije jetre.

Alokacija organa kod transplantacije jetre temelji se na prognostičkom modelu za procjenu težine bolesti i preživljenja: Model od End-Stage Liver Disease (MELD) .

MELD je jednadžba u kojoj se kombinacijom tri laboratorijska parametra bolesnika: bilirubina, kreatinina i internacionalnog normaliziranog omjera za protrombinsko vrijeme (INR) formira redoslijed kandidata na listi, procjenjujući mogućnost njihovog tromjesečnog preživljenja. Viši MELD označava kraće preživljenje. Prilikom transplantacije jetre uzima se u obzir kompatibilnost krvnih grupa donora i primatelja, dok se tkivna podudarnost donora i primatelja jetre ne razmatra.

Bolesnici s AZJ imaju najviši prioritet na listi za transplantaciju. Jednogodišnja stopa preživljavanja nakon TJ zbog AZJ je veća od 80% (Bhatia et al. 2004).

7. Prognoza

Iako akutno zatajenje jetre nije često, važno ga je rano prepoznati i uputiti bolesnike u specijalizirane centre radi odgovarajućeg liječenja. Izgledi za oporavak danas su uspješniji stalnim poboljšavanjima u liječenju pridruženih komplikacija i transplantacijom jetre.

Najvažniji prognostički čimbenici za oporavak su stadij encefalopatije, dob i uzrok akutnog zatajenja jetre. Spontani oporavak je vjerojatniji u nižim stadijima encefalopatije: u 1. i 2. stadiju vjerojatnost oporavka je 65% do 70%, u 3. stadiju 40% do 50% dok je u 4. stadiju manji od 20% (O'Grady JG et al. 1989).

Bolesnici mlađi od 10 ili stariji od 40 godina imaju manju vjerojatnost spontanog oporavka.

Akutno zatajenje jetre uzrokovano otrovanjem paracetamolom, hepatitisom A, ishemijom ili masnom jetrom u trudnoći ima bolju prognozu (Chun et al. 2009). Dok ono uzrokovano idiosinkratičkom reakcijom lijekova, virusom hepatitisa B, gljivama, autoimunim hepatitisom, Wilsonovom bolešću, Budd-Chiarijevim sindromom te nepoznate etiologije ima lošiju prognozu. Do 80% pacijenata koji razvijaju AZJ-e zbog idiosinkratičke reakcije lijekova umiru bez transplantacije (Wang et al. 2013).

Danas je razvijeno nekoliko prognostičkih modela za predviđanje ishoda u bolesnika s AZJ-e, a najčešće primjenjivani su King's College i Clichy kriteriji (Tablice 5. i 6.). Indikacije za transplantaciju formiraju se na temelju navedenih kriterija. King's College kriteriji uključuju različite prediktore ovisno o etiologiji jetrenog zatajenja; otrovanje paracetamolom u odnosu na druge uzroke (Tablica 5.). Clichy kriteriji procjenjuju ishod na temelju koncentracije faktora 5 koagulacije i dobi pacijenta (Tablica 6.).

Tablica 5. King's College kriteriji (adaptirano prema: Bernal et al. (2010), str. 196)

PARACETAMOL
arterijski pH < 7,3 neovisno o stadiju encefalopatije
3. ili 4. stadij encefalopatije s PV< 100 sek. i kreatinin u serumu > 3,4 mg/dL (301 mol/ L)
NE-PARACETAMOL
PV>100 sek. neovisno o stadiju encefalopatije ili u tri bilo koja slučaja od navedenih: <ul style="list-style-type: none">• dob manja od 10 ili viša od 40 godina• nepovoljna etiologija: idiosinkratička reakcija lijekova, Wilsonova bolest, non-A, non-B hepatitis• trajanje žutice više od sedam dana prije razvoja encefalopatije• PV< 50 sek.• serumski bilirubin > 18 mg/dl (308 mol/L)

Tablica 6. Clichy kriteriji (adaptirano prema: Bernal et al. (2010), str. 196)

• 3. i 4. stadij hepatalne encefalopatije i koncentracija faktora 5 < 20% u bolesnika mlađih od 30 godina
• 3. i 4. stadij hepatalne encefalopatije i koncentracija faktora 5 < 30% u bolesnika starijih od 30 godina

Oko 40% pacijenata će preživjeti bez transplantacije jetre. Stopa preživljavanja kod pacijenata liječenih od akutnog zatajenja jetre veća je od 60% (Ostapowicz et al. 2002). Etiologija jetrene bolesti bitan je prognostički čimbenik koji može korelirati sa stopom preživljena u rasponu od 10% do 90% (Wang et al. 2013). Stadij encefalopatije također snažno utječe na ishod, te viši stadiji imaju lošiju prognozu zbog razvoja moždanog edema. Također oblik pojavnosti bolesti (hiperakutno, akutno, subakutno) utječe na prognozu. Bolesnici sa subakutnim

zatajenjem jetre imaju lošiji ishod neovisno o razvoju moždanog edema ili akutnog bubrežnog zatajenja u odnosu na druge stadije.

Preživljenje transplantiranih bolesnika je odlično, te iznosi više od 80% tijekom prve godine (Lidofsky 1993). Uzroci smrtnosti transplantiranih pacijenata većinom su neurološke komplikacije ili sepsa i dešavaju se tijekom prva tri 3 mjeseca od zahvata (Chopra & Goldberg 2013).

8. Zaključak

Akutno zatajenje jetre predstavlja brzo i progresivno oštećenje jetrene funkcije koje dovodi do žutice, koagulopatije, ecefalopatije i može rezultirati multiorganskim zatajenjem.

Etiologija bolesti je različita, a najznačajniji uzroci su hepatitis B i lijekovi, ali mnogi drugi entiteti poput hepatotropnih virusa, vaskularnih, autoimunih i metaboličkih poremećaja te traume mogu dovesti do AZJ. Etiologija utječe na liječenje i prognozu bolesnika. Rano prepoznavanje akutnog zatajenja jetre i primjena etiološki usmjerene terapije poboljšava ishod bolesnika. Intenzivno liječenje ima ključnu ulogu u prevenciji i liječenju komplikacija i optimalno ga je provoditi u sklopu transplantacijskih centara. Transplantacija jetre terapijska je opcija kod pacijenata koji se ne uspiju spontano oporaviti. Procjena za transplantaciju vrši se na temelju standardiziranih kriterija (King's College ili Clichy kriterija). Bolesnici s akutnim zatajenjem jetre na listi za transplantaciju imaju urgentni status.

Ranim prepoznavanjem i suvremenim liječenjem pacijenata s akutnim zatajenjem jetre, poboljšavaju se rezultati. Međutim, s obzirom na vodeću etiologiju najveću korist u smanjenju pobolijevanja i smrtnosti od AZJ-e imaju javnozdravstvene mjere u kontroli lijekova i smanjenju učestalosti infekcija hepatotropnim virusima.

Zahvale

Prije svega željela bih se zahvaliti svome mentorici, doc.dr.sc. Anni Mrzljak, dr. med. na predloženoj temi, stručnom vodstvu, velikoj pomoći i vrijednim savjetima koje mi je davala tijekom izrade ovoga rada.

Velika hvala i mojoj obitelji, rodbini i prijateljima na podršci, razumijevanju i potpori tijekom cijelog studija.

Literatura

1. Acharya SK, Batra Y, Hazari S, Choudhury V, Panda SK, Dattagupta S (2002) Etiopathogenesis of acute hepatic failure: eastern versus western countries. *J Gastroenterol Hepatol*; 17:268–73.
2. Baquerizo A, Anselmo D, Shackleton C et al. (2003) Phosphorus as an early predictive factor in patients with acute liver failure. *Transplantation*; 75:2007.
3. Belongia EA, Costa J, Gareen IF et al. (2008) NIH consensus development statement on management of hepatitis B. *NIH Consens State Sci Statements*; 25:1.
4. Bhatia V, Batra Y, Acharya SK (2004) Prophylactic phenytoin does not improve cerebral edema or survival in acute liver failure--a controlled clinical trial. *J Hepatol*; 41:89.
5. Bhatia V, Singhal A, Panda SK, Acharya SK (2008) A 20-year single-center experience with acute liver failure during pregnancy: is the prognosis really worse. *Hepatology*; 48:1577–85.
6. Bianco E, Stroffolini T, Spada E, et al. (2003) Case fatality rate of acute viral hepatitis in Italy. *Dig Liver Dis*; 35:404–08.
7. Bjerring PN, Eefsen m, Hansen BA, Larsen FS (2009) The brain in acute liver failure. A tortuous path from hyperammonemia to cerebral edema. *Metab Brain Dis*; 24:5-14.
8. Blei AT, Olafsson S, Webster S, Levy R (1993) Complications of intracranial pressure monitoring in fulminant hepatic failure. *Lancet*; 341:157.
9. Chavarria L, Alonso J, Rovira A, Córdoba J (2011) Neuroimaging in acute liver failure. *Neurochem Int*; 59:1175.
10. Chun LJ, Tong MJ, Busuttil RW, Hiatt JR (2009) Acetaminophen hepatotoxicity and acute liver failure. *J Clin Gastroenterol*; 43:342-349.
11. Dalton HR, Bendall R, Ijaz S, Banks M (2008) Hepatitis E: an emerging infection in developed countries. *Lancet Infect Dis*; 8:698–709.
12. Daniels D, Grytdal S, Wasley A (2007) Centers for Disease Control and Prevention. Surveillance for acute viral hepatitis-United States. *MMWR Surveill Summ*; 58:1-27.

- 13.Dao DY, Seremba E, Ajmera V et al. (2012) Use of nucleoside (tide) analogues in patients with hepatitis B-related acute liver failure. *Dig Dis Sci*; 57:1349.
- 14.Dellon ES, Morris SR, Tang W, Dunphy CH, Russo MW (2006) Acute liver failure due to natural killer-like T-cell leukemia/lymphoma: a case report and review of the literature. *World J Gastroenterol*; 12:4089-4092.
- 15.Dragan R, Leventhal A, Anis E, Slater P, Ashur Y, Shouval D (2005) Incidence of hepatitis A in Israel following universal immunization of toddlers. *JAMA*; 294:202-210.
- 16.Escorsell A, Mas A, de la Mata M et al. (2007) Acute liver failure in Spain: analysis of 267 cases. *Liver Transpl*; 13:1389–95.
- 17.European Association for Study of Liver (2012) EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol*; 56:671-685.
- 18.Frontera JA, Kalb T (2011) Neurological management of fulminant hepatic failure. *Neurocrit Care*; 14:318-327.
- 19.Gill RQ, Sterling RK (2001) Acute liver failure. *J Clin Gastroenterol*; 33:191.
- 20.Harry R, Auzinger G, Wendon J (2002) The clinical importance of adrenal insufficiency in acute hepatic dysfunction. *Hepatology*; 36:395.
- 21.Harry R, Auzinger G, Wendon J (2003) The effects of supraphysiological doses of corticosteroids in hypotensive liver failure. *Liver Int*; 23:71.
- 22.Ivančević Ž, Rumboldt Z, Bergovec M et al. (2010) MSD priručnik dijagnostike i terapije. 18. izd., Split; Placebo, str. 201-11.
- 23.Ivančević Ž, Rumboldt Z, Bergovec M et al. (2010) MSD priručnik dijagnostike i terapije. 18. izd., Split; Placebo, str. 2658-65.
- 24.Jain S, Pendyala P, Varma S et al. (2000) Effect of renal dysfunction in fulminant hepatic failure. *Trop Gastroenterol*; 21:118.
- 25.Kaur S, Kumar P, Kumar V et al. (2013) Etiology and prognostic factors of acute liver failure in children. *The Indian Journal of Pediatrics*; 50:677.
- 26.Khuroo MS, Kamili S (2003) Aetiology and prognostic factors in acute liver failure in India. *J Viral Hepat*; 10:224–31.

27. Khuroo MS, Kamili S (2009) Clinical course and duration of viremia in vertically transmitted hepatitis E virus (HEV) infection in babies born to HEV-infected mothers. *J Viral Hepat*; 16:519–23.
28. Kumar Acharya S, Kumar Sharma P, Singh R et al. (2007) . Hepatitis E virus (HEV) infection in patients with cirrhosis is associated with rapid decompensation and death. *J Hepatol*; 46: 387–94.
29. Larsen FS, Bjerring PN (2001) Acute liver failure. *Curr Opin Crit Care*; 17:160-164.
30. Lee WM (1993) Acute liver failure. *N Engl J Med*; 329:1862.
31. Lee WM (2008) Etiologies of acute liver failure. *Semin Liver Dis*; 28:142.
32. Lee WM, Squires RH Jr, Nyberg SL et al. (2008) Acute liver failure: Summary of a workshop. *Hepatology*; 47:1401.
33. Lidofsky SD (1993) Liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Gastroenterol Clin North Am*; 22:257.
34. Mahajan A, Lat I (2010) Correction of coagulopathy in the setting of acute liver failure. *Crit Care Nurs Clin North Am*; 22:315-321.
35. Mikolašević I, Radić M, Milić S, Štimac D (2013) Acute-on-chronic liver failure (ACFL)- novi entitet u hepatologiji. *Liječnički vjesnik*; 135:322-325.
36. Mindikoglu AL, Regev A, Schiff ER (2006) Hepatitis B virus reactivation after cytotoxic chemotherapy: the disease and its prevention. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 4:1076–81.
37. Miyake Y, Iwasaki Y, Takaki A et al. (2008) Lamivudine treatment improves the prognosis of fulminant hepatitis B. *Intern Med*; 47:1293.
38. Moyer AM, Fridley BL, Jenkins GD et al. (2011) Acetaminophen-NAPQI hepatotoxicity: a cell line model system genome-wide association study. *Toxicol Sci*; 120:33-41.
39. Muñoz SJ (1993) Difficult management problems in fulminant hepatic failure. *Semin Liver Dis*; 13:395.
40. Munoz SJ, Stravitz RT, Gabriel DA (2009) Coagulopathy of acute liver failure. *Clin Liver Dis*; 13:95-107.
41. Murray KF, Hadzic N, Wirth S, Bassett M, Kelly D (2008) . Drug related hepatotoxicity and acute liver failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*; 47:395-405.

42. O'Grady JG, Gimson AE, O'Brien CJ et al. (1988) Controlled trials of charcoal hemoperfusion and prognostic factors in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology*; 94:1186.
43. O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R (1989) Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology*; 97:439.
44. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiødt FV et al. (2002) Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med*; 137:947.
45. Patra S, Kumar A, Trivedi SS, Puri M, Sarin SK (2007) Maternal and fetal outcomes in pregnant women with acute hepatitis E virus infection. *Ann Intern Med*; 147:28–33.
46. Rabinstein AA (2010) Treatment of brain edema in acute liver failure. *Curr Treat Options Neurol*; 12:129-141.
47. Rantala M, van de Laar MJW (2008) Surveillance and epidemiology of hepatitis B and C in Europe—a review. *Euro Surveill*; 13:18880.
48. Roberts EA, Schilsky ML (2008) Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology*; 47:2089-2111.
49. Roussos A, Koilakou S, Kalafatas I et al. (2008) Lamivudine treatment for acute severe hepatitis B: report of a case and review of the literature. *Acta Gastroenterol Belg*; 71:30.
50. Schiødt FV, Balko J, Schilsky M et al. (2003) Thrombopoietin in acute liver failure. *Hepatology*; 37:558.
51. Sheiner P, Sinclair S, Greig P et al. (1992) A randomized control trial of prostaglandin E2 in the treatment of fulminant hepatic failure (abstract). *Hepatology*; 16:88A.
52. Sinclair SB, Levy GA (1991) Treatment of fulminant viral hepatic failure with prostaglandin E. A preliminary report. *Dig Dis Sci*; 36:791.
53. Singh RK, Poddar B, Singhal S, Azim A (2011) Continuous hypertonic saline for acute liver failure. *Indian J Gastroenterol*; 30:178-180.
54. Siniscalchi A, Dante A, Spedicato S et al. (2010) Hyperdynamic circulation in acute liver failure: reperfusion syndrome and outcome following liver transplantation. *Transplant Proc*; 42:1197-1199.

55. Strauss GI (2007) The effect of hyperventilation upon cerebral blood flow and metabolism in patients with fulminant hepatic failure. *Dan Med Bull*; 54:99-111.
56. Stravitz RT (2008) Critical management decisions in patients with acute liver failure. *Chest*; 134:1092.
57. Stravitz RT, Kramer DJ (2009) Management of acute liver failure. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*; 6:542.
58. Stravitz RT, Lisman T, Luketic VA et al. (2012) Minimal effects of acute liver injury/acute liver failure on hemostasis as assessed by thromboelastography. *J Hepatol*; 56:129.
59. Sugawara K, Nakayama N, Mochida S (2012) Acute liver failure in Japan: definition, classification, and prediction of the outcome. *J Gastroenterol*; 47:849-861.
60. Taylor RM, Tujios S, Jinjuvadia K et al. (2012) Short and longterm outcomes in patients with acute liver failure due to ischemic hepatitis. *Dig Dis Sci*; 57:777-785.
61. Teschke R, Eickhoff A, Wolff A, Frenzel C, Schulze J (2013) Herbal hepatotoxicity and WHO global introspection method. *Ann Hepatol*; 12:11-21.
62. Vaquero J, Polson J, Chung C et al. (2003) Infection and the progression of hepatic encephalopathy in acute liver failure. *Gastroenterology*; 125:755-764.
63. Vaquero J (2012) Therapeutic hypothermia in the management of acute liver failure. *Neurochem Int*; 60:723-735.
64. Vrhovac B et al. (2008) *Interna medicina*. 4. izd., Zagreb; Ljevak, str. 847-79.
65. Wai CT, Fontana RJ, Polson J et al. (2005) Clinical outcome and virological characteristics of hepatitis B-related acute liver failure in the United States. *J Viral Hepat*; 12:192–98.
66. Wang DW, Yin YM, Yao Ym (2013) Advances in the management of acute liver failure. *World Journal of Gastroenterology*; 19(41):7069-7077.
67. Ware AJ, D'Agostino AN, Combes B (1971) Cerebral edema: a major complication of massive hepatic necrosis. *Gastroenterology*; 61:877.
68. Wasley A, Fiore A, Bell BP (2006) Hepatitis A in the era of vaccination. *Epidemiol Rev*; 28:101-111.
69. Williams R, Gimson AE (1991) Intensive liver care and management of acute hepatic failure. *Dig Dis Sci*; 36:820.

70. Woolf GM, Redeker AG (1991) Treatment of fulminant hepatic failure with insulin and glucagon. A randomized, controlled trial. *Dig Dis Sci*; 36:92.
71. Wolf MS, King J, Jacobson K et al. (2012) Risk of unintentional overdose with non-prescription acetaminophen products. *J Gen Intern Med*; 27:1587-1593.
72. Yan Z, Tan W, Dan Y et al. (2012) Estrogen receptor alpha gene polymorphisms and risk of HBV-related acute liver failure in the Chinese population. *BMC Med Genet*; 13:49.
73. Yeo W, Zee B, Zhong S et al. (2004) Comprehensive analysis of risk factors associating with hepatitis B virus (HBV) reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Br J Cancer*; 90:1306–11.
74. Zanetti AR, Van Damme P, Shouval D (2008) . The global impact of vaccination against hepatitis B: a historical overview. *Vaccine*; 26:6266–73.

Životopis

Merhunisa Ramadani rođena sam 1989. godine u Zagrebu. Nakon završene osnovne škole u Zagrebu, upisujem Prvu gimnaziju u Zagrebu. Medicinski fakultet u Zagrebu upisala sam u akademskoj godini 2008./2009. Aktivno se služim engleskim jezikom.